



Ursodeoxycholic acid: paradigmatic transformation of the prevention of drug-induced liver lesions in clinical practice

Maksim Potjagenko¹, Anna Nevoit¹, Oksana Kitura¹

¹Educational and Scientific Institute of Postdegree Education of the Highest State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Department of Internal Diseases and Medicine of Medical Emergencies with Skin and Venereal Diseases, Poltava, Ukraine



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 03-03-2017

Accepted: 11-04-2017

UDC: 615.242.3:616.36-084

J Clin Med Kaz 2017; 1(43):6-10

Автор для корреспонденции: Потяженко М. М., кафедра внутренних болезней и медицины неотложных состояний с кожными и венерическими болезнями УНИПО ВГЗУ «УМСА», 36011, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23 Тел.: (0532)214-50. E-mail: umsainua@ukr.net

Abstract

In the article argued the necessity of using tactics “hepatoprotector’s escort” in clinical practice. In it demonstrates data about new effects of Ursodeoxycholic Acid and the capabilities of its application as a universal hepatoprotector have been elucidated. Inclusion of Ursodeoxycholic Acid in the combined therapy enhances the effectiveness of treatment of patients in many branches of medicine.

Keywords: Ursodeoxycholic Acid - drug-induced liver lesions.

УРСОДЕЗОКСИХОЛИЙ ҚЫШҚЫЛЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ БАУЫРДЫҢ ДӘРІЛІК ИНДУКЦИЯЛАНҒАН ЗАҚЫМДАЛУЫН ПРОФИЛАКТИКАЛАУДЫҢ ПАРАДИГМАЛЫҚ ТРАНСФОРМАЦИЯСЫ.

Потяженко М.М.¹, Невоит А.В.¹, Китуря О.Е.¹

«Украина медициналық стоматологиялық академиясы» Украинаның жоғары мемлекеттік оқу орнының Оқу-ғылыми –дипломнан кейінгі білім беру институты, ішкі аурулар және тері мен сөз ауруларымен медициналық жедел жағдайлар кафедрасы, Полтава, Украина

ТҰЖЫРЫМДАМА

Мақалада клиникалық тәжірибеде «сүйемелдеу гепатопротекциясы» тактикасын пайдалану қажеттілігі дәлелденген. Жаңа тиімді урсодезоксихолий қышқылы туралы деректер келтірілген. Оны әмбебап гепатопротектор ретінде пайдалану мүмкіндіктері көрсетілген. Урсодезоксихолий қышқылын кешенді терапияға қосу медицинаның көптеген салаларында пациенттердің емделу тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: урсодезоксихолий қышқылы; бауырдың дәрілік-индукцияланған зақымдануы.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: ПАРАДИГМАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Потяженко М.М.¹, Невоит А.В.¹, Китуря О.Е.¹

¹Учебно-научный институт -последипломного образования высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра внутренних болезней и медицины неотложных состояний с кожными и венерическими болезнями, Полтава, Украина

РЕЗЮМЕ

В статье аргументирована необходимость использования клинической практике тактики «гепатопротекции сопровождения». Приведены данные о новых эффектах урсодезоксихолевой кислоты. Освещены возможности ее использования как универсального гепатопротектора. Включение урсодезоксихолевой кислоты в комплексную терапию способствует повышению эффективности лечения пациентов во многих отраслях медицины.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота; лекарственно-индуцированные поражения печени.

Введение

Со времен XVI столетия и известного ученого Парацельса (Теофраста Гогенхайма), давшего научный старт ятрохимии – предшественницы современной фармакологии, фармакотерапия достигла фантастических успехов, совершив значительный скачок в накопленных знаниях. В XXI веке медицина обогатилась разнообразнейшим арсеналом лечебных средств, фармпрепараты стали главным «орудием» лечения болезней, а фармацевтика вошла в тройку лидеров мировой индустрии. Принципы современной терапии заболеваний в большинстве своем во многих странах мира уже официально запатентованы и регламентируют назначение именно комбинаций лекарственных средств. Полиморбидность значительно увеличивает перечень препаратов, одновременно принимаемых пациентами. Так создаются условия для полипрагмазии, увеличения количества побочных действий лекарств, в том числе и лекарственно индуцированных поражений печени. Эта проблема является неизбежной обратной стороной фармпрогресса. Ее актуальность увеличивает и тот факт, что большинство пациентов имеют пожилой возраст и как следствие иволютивные изменения системы детоксикации, что увеличивает риск осложнений. Важно и то, что неинфекционные заболевания стали проблемой мирового масштаба, достигнув уровня пандемии, значительно увеличив количество нуждающихся в систематической фармакотерапии. Полипрагмазия лекарственно ориентированного лечения ставит под угрозу незыблемый врачебный принцип «не навреди». Жесткая современная парадигма не допускает отступления от протоколированного лечения, да и отказ от него действительно может закончиться неблагоприятно для прогноза многих пациентов. Какой должна быть тактика ведения пациентов в сложившихся условиях? Крайние взгляды склонны называть ситуацию настоящего «фармакологической вакханалией», призывая к пересмотру парадигмы в сторону отказа от доминирующих подходов фармакотерапии. Возможно, это не лишено определенного смысла. Так или иначе, но пока этого не свершилось, как быть врачу-практику, понимающему суть сложившейся проблемы?

Клинико-патогенетическое обоснование «гепатопротекции сопровождения» урсодезоксихолевой кислотой

Учитывая обозначенную проблематику, как один из вариантов адекватного подхода может рассматриваться тактика назначения «гепатопротекции сопровождения», когда добавление гепатопротектора в фармакокомплекс может способствовать предупреждению последствий негативной ксенобиотической лекарственной нагрузки на гепатоциты и повышению эффективности лечения в целом. Но уместен вопрос: а что мы можем выиграть введением еще одного фармагента в организм? Может это и есть классический вариант полипрагмазии? На наш взгляд, если при выборе этого самого «гепатопротектора сопровождения» положить в основу постулат «стимуляция естественных сил организма – лучшая тактика лечения заболеваний», то можно получить ожидаемый положительный эффект. Исходя из подобного принципа, препарат должен быть на основе вещества, выполняющего именно гепатопротекторные функции в организме, действие которого будет природным и физиологическим. Как один из наиболее подходящих для этой цели фармакологических агентов можно рассматривать гепатопротектор – урсодезоксихолевую кислоту (УДХК).

За 100 лет изучения и 60 лет клинического применения взгляды на эту молекулу были кардинально пересмотрены: от составляющей в норме 1-5% пула желчных кислот млекопитающих и человека до средства химической литотрепсии, гепатопротектора, «золотого стандарта» лечения холестатических заболеваний печени, эндогенного цито- и гепатопротектора, единственного, имеющего самую обширную доказательную базу (степень доказательности А-В) [1-3]. После публикации в 2012 году консорциумом американских ученых результатов своей пятилетней работы над проектом Национальных институтов здоровья «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), в корне изменились взгляды на биологию человека, его микрофлору, пищеварение, пищевое поведение и соответственно на роль и статус УДХК [4]. С введением понятия микробиома – современного расширенного взгляда на микрофлору, как метаболически, так и генетически активную совокупность человеческой экосистемы, ряд ученых предлагают более глубокую трактовку процессов энтерогепатической циркуляции желчных кислот и их роли в регуляции деятельности человеческого организма. Микробиом с участием эндогенных и экзогенных стероидов производит метаболиты желчных кислот - по сути, своеобразные гормоны, регулирующие свой собственный синтез, транспорт, обмен липидов, метаболический баланс, гомеостаз и протекание множества важных физиологических процессов в организме, вплоть до пищевого, эмоционального поведения человека, его умственного развития и иммунного статуса. Вследствие этого предлагается микробиом вместе с желчными кислотами рассматривать как дополнительный «эндокринный орган» и ввести для него понятие «стеролбиом» [5]. Подобная трактовка как нельзя лучше объясняет высокую эффективность препаратов на основе УДХК, широту их терапевтических возможностей, наличие плейотропных эффектов, сложные механизмы действия.

Доказано, что на клеточном уровне УДХК: 1) обеспечивает транскрипционную регуляцию каналкулярных транспортных белков; 2) путем сложной передачи сигналов стимулирует везикулярный экзоцитоз и включение белков-переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов; 3) модулирует апикальную секрецию гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования/дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; 4) регулирует проницаемость митохондриальной мембраны; 4) уменьшает высвобождение митохондриального цитохрома С; 5) посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки (антиапоптотический эффект); 6) посредством реверсии aberrантной экспрессии молекул HLA класса I на гепатоцитах стимулирует клеточный иммунитет; оказывает прямой иммуномодулирующий эффект через изменение секреции цитокинов моноцитами периферической крови; 7) путем встраивания в фосфолипидный бислой мембран, защищает клетки от эмульгирующего действия гидрофобных желчных кислот; 8) обеспечивает стабильность структуры и состава смешанных мицелл в желчи; 9) регулирует холестеринный обмен путем, как снижения всасывания холестерина в кишечнике, так и уменьшая его синтез в печени, и экскрецию в желчь; 10) уменьшает содержание ТБК-реактантов, как активаторов фиброгенеза, угнетает активность звездчатых клеток, снижая перисинусоидальное колагенообразование [6-8]. Таким образом, при назначении препарата УДХК в качестве гепатопротектора сопровождения, можно устранять/

уменьшать многие патогенетические механизмы, возникающие вследствие токсического лекарственного воздействия на печень. А именно: 1) уменьшение текучести (проницаемости мембран); 2) ингибирование $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы и других мембранных переносчиков; 3) разрушение цитоскелета гепатоцитов; 4) нарушение везикулярного транспорта; 5) нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчи; 6) нарушение целостности канальцев (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений). Существуют предположение о возможной роли УДХК в индукции цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), ферментов, метаболизирующих желчные кислоты, лекарственные препараты и холестерин [2, 9, 10]. Вышеперечисленное и обусловило использование УДХК как классического препарата при холестатических и лекарственно индуцированных поражениях печени. Исследования последнего десятилетия углубили знания и позволили утверждать о наличии у препаратов УДХК плейотропных эффектов, главными из которых можно считать апоптоз модулирующее действие, иммунокоррекцию, нейроцитопротекцию [3, 11].

Апоптоз и нарушения иммунного статуса как универсальные механизмы лежат в основе многих тяжёлых хронических заболеваний, а так же обуславливают старение. Поэтому гипотетически все неинфекционные заболевания могут являться потенциальными терапевтическими мишенями УДХК. Назначая ее препараты с целью предупреждения у пациентов последствий негативной ксенобиотической лекарственной нагрузки на гепатоциты, мы можем получить системный положительный эффект и повышение эффективности лечения в целом. С позиций доказательной медицины целесообразно включение препаратов УДХК в комплексы лечения кардиологических пациентов, при проведении антибиотикотерапии, в терапии онкологических больных [3, 11]. Относительно новыми являются исследования касательно пациентов ревматологического профиля. Так установлено, что применение УДХК у данной категории больных может способствовать не только улучшению биохимических показателей работы печени, но и снижению уровня провоспалительных цитокинов [12]. Интересной является работа относительно положительного влияния УДХК на структурное состояние хрящевой ткани и ингибирующего действия на степень болевых ощущений при остеоартрозе. [13]. Установлена способность УДХК стимулировать дифференцировку и минерализацию остеобластов, нейтрализуя подавление остеогенеза литохолевой желчной кислотой и билирубином у пациентов с хроническим холестазом [14]. Это позволяет рекомендовать включение препарата в комплексное лечение при остеопорозе. Важным для ревматологии является свойство УДХК снижать аутоиммунный потенциал [15]. В настоящее время сообщается о роли УДХК в профилактике таких «классических» аутоиммунных состояний, как реакция «трансплантат против хозяина» [16]. Это должно привлечь интерес к УДХК аллергологов, и заслуживают дальнейшего изучения. Профилактика гепатотоксичности пероральных антидиабетических средств, воздействие на гиперлипидемию - метаболический синдром, устранение билиарного сладжа при похудении, коррекция иммунных механизмов – аргументы целесообразности включения УДХК в фармакологический арсенал эндокринологов [3, 17].

Новым актуальным направлением является исследование нейропротективных свойств УДХК. В эксперименте УДХК существенно улучшает функции и морфологию митохондрий, на что указывает повышение

АТФ, падение уровня фактора некроза опухолей, снижение активности каспазы 8, 9 и 3, оказывает благотворное влияние на функционирование дофаминэргических нейронов, улучшая выработку дофамина в полосатом теле, в связи с антиапоптотическим и противовоспалительным действием снижает нейротоксичность. Вышеназванное может быть перспективным для лечения болезни Паркинсона, Хантингтона и других нейродегенеративных заболеваний. [11, 18]. Это может быть еще одним доводом для назначения УДХК с целью профилактики лекарственно индуцированных поражений печени лицам пожилого и старческого возраста.

Другим интересным свойством УДХК, изучаемым в аспекте нейродегенеративных заболеваний, является способность влиять на образование/преобразование прионов. Прионы – особый класс инфекционных агентов, это белки с аномальной трёхмерной структурой. Используя функции живых клеток, они способны «сворачивать» в аномальные структуры нормально уложенные белки. При этом запускается цепная реакция, ведущая к образованию амилоидов. Заболевания, вызываемые прионами (куру, болезнь Крейтцфельда – Якоба) в настоящее время считаются неизлечимыми, поскольку прионы обладают необычайно высокой стабильностью. На моделях культур клеток мозга мышей, остро и хронически инфицированных прионами удалось показать, что в присутствии УДХК существенно снижается преобразование прионных белков в аномальные в культуре прионинфицированных срезов мозжечка. УДХК обеспечивала уменьшение астроцитоза и более длительное выживание прион-инфицированных мышей. Таким образом, УДХК может играть благоприятную терапевтическую роль при прионных заболеваниях, действуя как на конверсию прионных белков, так и нейропротективно. УДХК считается перспективным препаратом для лечения прионных заболеваний [19].

Применение препаратов на основе УДХК в качестве гепатопротектора терапии сопровождения может выходить за рамки не только гастроэнтерологии, но и внутренних болезней. Как вариант - клинический опыт «терапии сопровождения» в радиологии. Так при злокачественных новообразованиях печени применяется целевая радиотерапия очагов поражения. Ключевым ограничивающим фактором при этой терапии является низкая толерантность паренхимы печени к радиационному воздействию. Получены данные демонстрирующие, что профилактический курс лечения, проводимый перед лучевым воздействием и включающий препараты УДХК, защищает печень от лучевого поражения, значительно и достоверно снижая масштабы и распространённость фокусной радиационной травмы её тканей [20].

Высокая востребованность и широта благоприятного терапевтического действия в гепатологии, гастроэнтерологии и многих других областях медицины обусловила факт, что УДХК оказалась в числе первых препаратов, изучаемых с точки зрения наномедицины. Проводится экспериментальное исследование на животных моделях УДХК в виде поликатионных наночастиц (UNPs), что возможно сможет повысить эффективность препарата. Так же продолжается активное изучение профилактического применения новых производных УДХК, например нор-УДХК, таурохолевой кислоты [21-23].

Говоря о сдвиге в парадигме показаний к назначению УДХК, нельзя не отметить научные факты, доказывающие пользу ее превентивного использования. Так имеются

данные о положительном влиянии экзогенного введения УДХК на формирование благоприятного состава микробиоты кишечника. В частности способность УДХК подавлять вегетативный рост, размножение *Clostridium difficile* обуславливает целесообразность ее назначения для профилактики обострений при дивертикулярной болезни кишечника и колитах [24]. Избыточный жир в пищевом рационе может оказывать разрушительное действие на состояние барьерной функции кишечника за счёт повышения концентрации деоксихолевой кислоты, увеличивая проницаемость кишечного барьера. УДХК напротив, частично нейтрализует или даже предотвращает разрушительное действие избыточного жира в пищевом рационе с помощью замещения собою агрессивной внутриполостных желчных кислот [25]. Данное демонстрирует целесообразность возможного профилактического применения препарата в ходе коррекции несбалансированного рациона питания больных. Учитывая апоптоз-модулирующие свойства субстанции, УДХК также может быть рекомендована к широкому использованию с целью профилактики канцерогенеза, старения, в спортивной медицине [3, 11, 17].

Выводы

Изложенный материал может служить дополнительной аргументацией для применения препаратов УДХК в качестве терапии сопровождения в различных сферах медицины (рисунок 1) [3]. Естественность, физиологичность действия молекулы УДХК обеспечивают весьма высокий профиль безопасности применения данного вещества практически у всех категорий пациентов. Данный препарат может

назначаться как с периода новорожденности, так лицам старческого возраста, в том числе возможно использование при беременности и лактации. Цитируемые исследователи считают, что «растущее число доклинических и клинических исследований поддерживает потенциальную пользу от

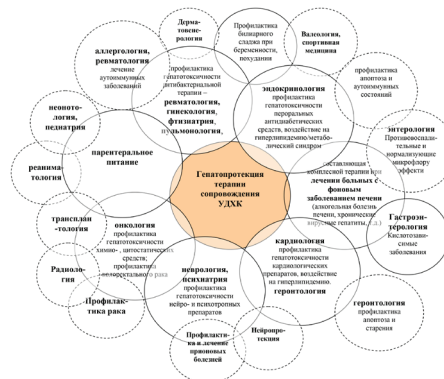


Рисунок 1- Отрасли клинического применения УДХК в качестве гепатопротектора терапии сопровождения.

этой простой, естественного происхождения желчной кислоты, которая используется в китайской медицине более 3000 лет» [23]. И, как писал Парацельс, «врач должен уметь собственными глазами читать книгу природы и понимать написанное в ней». Возможно, углубление фундаментальных знаний относительно механизмов действия, точек приложения УДХК и возможности ее широкого клинического применения – это еще одна открывшаяся медикам «страница из этой книги».

Литература

- Zhuravleva L.V., Kryvonosova E.M., Lopyna N.A. Use of Ursodeoxycholic Acid in Internal Medicine. *Praktykuiichyly likar*. 2014; 4:25-32.
- Potjagenko M.M., Nevoit A.V., Service hepatoprotective therapy by Ursodeoxycholic Acid. *Health of Ukraine*. 2007; 18: 69-71.
- Potjagenko M.M., Nevoit A.V., Kitura O.E. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid are an additional argument for expansion of clinical application. *Suchasna gastroenterologiya*. 2017; 1:69-71.
- Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, Patel S, Cutting M, Madden T, Hamilton H, Harris E. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *The FASEB Journal*. 2013; 1;27(3):1012-22. <http://www.fasebj.org/content/27/3/1012>
- Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015; 31;5(2):99-105.
- Thiessen K. *Die Wirkung von Ursodeoxycholsäure auf die Cholesterin-und Gallensäurebiosynthese* (Doctoral dissertation, lmu).
- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid ‘mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders’. *Journal of hepatology*. 2001; 1;35(1):134-46.
- Paumgartner G. Importance of bile acids in the pathogenesis and therapy of hepatic diseases. *Cholestatic Liver Disease*, 2004; 111 p.
- Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002; 1;36(3):525-31.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000; 1;32(6):1196-9.
- Abdelkader NF, Safar MM, Salem HA. Ursodeoxycholic acid ameliorates apoptotic cascade in the rotenone model of Parkinson’s disease: modulation of mitochondrial perturbations. *Molecular neurobiology*. 2016; 1;53(2):810-7.
- Maksymova E.V., Kliarytskaia Y.L. Hepatotoxicity at patients of a rheumatic profile: features of a current, possibility of correction. *Krumskiyi terapevtycheskyi zhurnal*. 2015; 1(24):58-64.
- Moon SJ, Jeong JH, Jhun JY, Yang EJ, Min JK, Choi JY, Cho ML. Ursodeoxycholic acid ameliorates pain severity and cartilage degeneration in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *Immune network*. 2014; 1;14(1):45-53.
- Dubreuil M, Ruiz-Gaspà S, Guañabens N, Peris P, Álvarez L, Monegal A, Combalia A, Parés A. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. *Liver international*. 2013; 1;33(7):1029-38. doi: 10.1111/liv.12153. [Epub ahead of print]

15. Otte C.M., Rothuizen J., Favier R.P et al. A morphological and immunohistochemical study of the effects of prednisolone or ursodeoxycholic acid on liver histology in feline lymphocytic cholangitis. *J. Feline Med. Surg.* 2014; 16(10):796-804.
16. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, Nihtinen A, Hägglund H, Ringdén O, for Blood NG. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014; 31;20(1):135-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014. [Epub ahead of print]
17. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, D'Ottavio E, Lo IC, Formosa V, Bernardini S, Bellomo A, Marigliano B, Marigliano V. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *La Clinica terapeutica.* 2012;164(3):203-7.
18. Mortiboys H, Furnston R, Bronstad G, Aasly J, Elliott C, Bandmann O. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial dysfunction in LRRK2G2019S carriers and in vivo. *Neurology.* 2015; 8;85(10):846-52.
19. Cortez LM, Campeau J, Norman G, Kalayil M, Van der Merwe J, McKenzie D, Sim VL. Bile acids reduce prion conversion, reduce neuronal loss, and prolong male survival in models of prion disease. *Journal of virology.* 2015; 1;89(15):7660-72.
20. Seidensticker M, Seidensticker R, Damm R, Mohnike K, Pech M, Sangro B, Hass P, Wust P, Kropf S, Gademann G, Ricke J. Prospective randomized trial of enoxaparin, pentoxifylline and ursodeoxycholic acid for prevention of radiation-induced liver toxicity. *PloS one.* 2014; 13;9(11):e112731.
21. De A.K., Sana S., Datta S. et al. Protective efficacy of ursodeoxycholic acid nanoparticles in animal model of inflammatory bowel disease. *Microencapsul.* 2014; 31(8):370-725.
22. Belonovskaya E.B., Naruta E. E., Lukivskaya O.YA. et al. Profilakticheskoe primeneniye novykh proizvodnykh ursodeoksiholevoj kisloty (UDHC) pri ehksperimental'nom alkogol'nom steatogepatit. *Zhurnal ehksperimental'noj i klinicheskoy farmakologii.* 2013; 1:25-29.
23. Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Glob. Adv. Health Med.* 2014; 3(3):58-69.
24. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Clostridium difficile Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated with the Infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50 (8):30 – 624.
25. Wieser V., Gerner R., Moschen A.R., Tilq H. Liver complications in inflammatory bowel diseases. *Diq D.K.* 2013; 3(2):233-238.

How to cite this article: Potjagenko M, Nevoit A, Kitura O. Ursodeoxycholic acid: paradigmatic transformation of the prevention of drug-induced liver lesions in clinical practice [in Russian]. *J Clin Med Kaz* 2017;1(43):6-10